

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE ^{N°} 327
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ALBERT DUPUIS

Né à Douzens (Aude), le 7 Octobre 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION DE LA PILOCARPINE
DANS LES
RETENTIONS D'URINE D'ORIGINE NERVEUSE

Président : M. A. SICARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1887

1887

THE COLLEGE OF THE CITY OF NEW YORK

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ALBERT DUPUIS

Né à Douzens (Aude), le 7 Octobre 1898

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DE LA PILOCARPINE

DANS LES

RÉTENTIONS D'URINE D'ORIGINE NERVEUSE

Président : M. A. SICARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale.	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri). . .	Chimie biologique.
ALGLAVE.	Pathologie chirurgi- cale.	LARDENNOIS. . . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN.	Pathologie médicale	LE LORIER.	Obstétrique.
BASSET.	Pathologie chirurgi- cale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN.	Pathologie médicale.	LEMIERRE.	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	LÉVY SOLAL.	Obstétrique.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique.	LHERMITTE.	Pathologie mentale.
BRANCA.	Histologie.	LIAN.	Pathologie médicale.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET.	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CADENAT.	Pathologie chirurgi- cale	MOCQUOT.	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY.	Histologie.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY.	Pathologie médicale.	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie
DEBRÉ.	Hygiène	PHILIBERT.	Bactériologie.
I. de JONG.	Anatomie pathologi- que.	BIBIERRE.	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.	RICHET Fils.	Physiologie.
ÉCALLE.	Obstétrique.	ROUVIÈRE.	Anatomie.
FIESSINGER.	Pathologie médicale.	STROHL.	Physique médicale.
FOIX.	Pathologie médicale.	TANON.	Pathologie médicale.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU.	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER.	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique
HEITZ-BOYER. . . .	Urologie.	VERNE.	Histologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VILLARET.	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.	WELTER.	Ophthalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERRER.	Histologie.
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT.	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE. . .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBOUTLET.	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LÉPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
N.		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. A. SICARD

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

MÉDECIN DE L'HOPITAL NECKER

Introduction

La pilocarpine est certainement parmi les alcaloïdes usités journellement en thérapeutique, un de ceux qui n'occupent pas encore toute la place à laquelle lui donnent droit ses propriétés.

L'idée de cette thèse nous est venue de l'application que nous avons vu faire à la Maison municipale de santé par M. le docteur Rivet et son interne M. Jany, de l'injection de pilocarpine dans le traitement des rétentions d'urine de cause nerveuse. Nous avons estimé intéressant, avant d'aborder cette application thérapeutique spéciale de la pilocarpine, de présenter une rapide étude de cet alcaloïde, de façon à pouvoir nous demander ensuite comment on peut comprendre son action dans les rétentions d'urine.

Dans la première partie de notre thèse nous passerons brièvement en revue l'histoire, l'action physiologique et les indications thérapeutiques du Jaborandi et de son alcaloïde. L'emploi de la pilocarpine dans les rétentions d'urine fera ensuite l'objet du second chapitre ; nous en examinerons successivement les indications, la posologie et les ré-

sultats, et nous essaierons, en nous appuyant sur l'innervation vésicale et sur les propriétés pharmacodynamiques de la pilocarpine, d'en préciser le mode d'action.

Nous remercions M. Jany, interne des hôpitaux, d'avoir bien voulu nous permettre de publier les observations inédites qu'on trouvera à la fin de ce travail. Que tous nos maîtres dans les hôpitaux reçoivent ici le témoignage de notre reconnaissance.

A M. le docteur Rivet, médecin des hôpitaux, chef de service à la Maison municipale de santé, nous adressons aussi nos remerciements les plus sincères pour avoir bien voulu nous donner les renseignements nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Que M. le professeur Sicard, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, veuille bien agréer l'expression de notre gratitude la plus vive.

PREMIÈRE PARTIE

Etude sur le Jaborandi et la Pilocarpine

1) Historique

C'est en 1874 que le docteur Coutinho, de Pernambuco, apporta en France les feuilles « d'un arbuste qui croît dans l'intérieur de quelques provinces du nord du Brésil, et désigné par les Indiens sous le nom de Jaborandi » (1). Baillon qui en étudia les caractères put l'identifier au *Pilocarpus pennatifolius* cultivé dans les serres du muséum de Paris. A la même époque Gubler faisait dans son service de Beaujon, de nombreux essais relatifs à l'action de la plante brésilienne. On trouve dans son *Journal de thérapeutique* de mars 1874, les résultats de ces expériences. Peu de temps après, le 11 avril 1874,

(1) CONTINHO. — Note sur un nouveau médicament diaphorétique et sialagogue. Le Jaborandi du Brésil (*Journal de thérapeutique*, Mars 1874).

Rabuteau communiquait à la Société de Biologie, les effets qu'il avait observés en expérimentant sur lui-même.

Un grand nombre de physiologistes cherchèrent alors à mieux préciser l'action du jaborandi. Citons parmi les Français, MM. Vulpain, Robin, Bochefontaine, Carville, Galippe, Bougarel ; MM. Sydney Ringer, Gould, Martindale, Tweedy parmi les Américains et les Anglais.

Les premières recherches chimiques entreprises par Rabuteau furent bientôt complétées par d'autres expérimentateurs. Laborde démontra que le principe actif de la plante ne résidait pas sans son huile essentielle, et que l'infusion de jaborandi, même quand on en séparait l'huile essentielle, déterminait une augmentation considérable des sécrétions.

C'est en France, en 1875, que simultanément Hardy et Byasson réalisèrent la séparation très nette du principe actif contenu dans les feuilles et dans les écorces du jaborandi. Mais alors que Byasson isolait un corps sirupeux qu'il appelait jaborandine, Hardy découvrait dans les feuilles, un alcaloïde qu'il put obtenir à l'état de sel cristallisable et auquel il donna le nom de pilocarpine. Hardy et Rocheffontaine étudièrent les propriétés du nouvel alcaloïde, et lui reconnurent une action physiologique presque identique à celle du jaborandi. En Angleterre, A.-W. Gerrard confirma la découverte de Hardy et indiqua le mode de préparation et les ré-

actions d'identité de ce nouveau corps. MM. Petit et Duquesnel en France, Merck en Allemagne, en perfectionnèrent les procédés d'extraction.

2) Action physiologique

Les phénomènes observés sur l'organisme après l'ingestion de jaborandi, sont les mêmes quelle que soit la préparation employée : infusion de feuilles, extrait alcoolique ou aqueux. L'injection sous-cutanée de chlorhydrate de pilocarpine produit des effets sensiblement identiques, mais dont l'apparition est plus rapide et l'évolution accélérée. C'est pourquoi les physiologistes préfèrent recourir à l'emploi d'une infusion de 3 à 4 grammes de feuilles dans 150 grammes d'eau. Cette préparation détermine au bout de quelques minutes, un ensemble de phénomènes caractéristiques dont l'observation est singulièrement facilitée par leur durée et leur succession relativement lente, et que nous allons étudier plus en détail.

1) ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

M. Pouchet, dans son traité de Pharmacodynamie, décrit ainsi les effets du jaborandi : « On observe au bout de quelques minutes, une rubéfaction très notable de la peau de la face, une sensation particulière de tension dans la tête, quelquefois même

des battements dans les artères cérébrales. Rarement on constate des vertiges et des bourdonnements d'oreilles, et très exceptionnellement des troubles passagers de la vue. Le tégument cutané est congestionné sur toute son étendue, et environ après 10 à 25 minutes, apparaît une sécrétion sudorale profuse : on voit la sueur perler sous forme de gouttelettes qui ne tardent pas à se réunir et à former une véritable nappe liquide à la surface du tégument. Puis peu de temps après, parfois même contemporanément, une salivation intense s'établit dans les mêmes conditions, et on observe en même temps une hypercrinie d'un certain nombre de glandes, notamment des glandes lacrymales, ainsi que des glandes muqueuses des fosses nasales, du pharynx, de la trachée et des bronches ».

La sudation peut faire totalement défaut, ou être minime et localisée. La quantité de sueur rendue varie selon les individus entre 300 et 1500 cc. ; elle est en moyenne de 600 cc., et renferme une proportion de chlorure de sodium et d'urée plus considérable que la sueur normale. Pour le Professeur Robin, l'hyperhydrose débute de 5 minutes à 1 heure après l'ingestion de jaborandi, en moyenne 20 à 30 minutes, et atteint son maximum après un temps variant de 20 minutes à 1 heure 35. La fin survient au bout de 2 heures 30 à 3 heures en moyenne. On conçoit qu'à la suite de cette sudation forcée, la température s'abaisse de quelques dixièmes de degré,

et que certains malades accusent une sensation de fatigue de la sécheresse de la peau et de la gorge.

La salivation apparaît dans certains cas, plus vite que la sueur ; lorsque la sudation fait défaut, le ptyalisme est excessif et constitue le phénomène majeur. La quantité de salive éliminée est en moyenne de 500 cc. Dans quelques circonstances, on a observé au niveau des glandes sous-maxillaires et sublinguales une tuméfaction douloureuse rarement persistante et se terminant toujours par résolution.

La sécrétion urinaire chez un sujet normal est peu influencée ; dans la majorité des cas l'urine est plutôt diminuée. Parfois, dès le début des effets sudoraux et sialagogues, il se produit un impérieux besoin de miction et de défécation, et M. A. Robin a même signalé de l'urétrorrhée et de la strangurie.

L'hypersécrétion trachéo-bronchique se manifeste par de la toux, et l'expectoration de crachats grisâtres et un peu fluides. Ces phénomènes cessent vers le déclin de la salivation.

L'action de la pilocarpine sur les glandes annexées au tube digestif et sur la glande mammaire est manifeste. Expérimentalement, chez tous les animaux mis en observation, on a noté une hypercrinie de la bile, du suc pancréatique et du lait. Beaucoup plus incertaines sont les réactions des sécrétions gastriques et intestinales ; chez le chien, le jaborandi peut provoquer une diarrhée sangui-nolente mais à doses très fortes. Ce médicament

chez l'homme entraîne exceptionnellement des coliques, mais plutôt quelques gargouillements et du ténésme rectal.

II) ACTION SUR LA CIRCULATION.

L'action du jaborandi sur l'appareil cardio-vasculaire est la première à se manifester. Après quelques minutes, et alors même que les sécrétions ne sont pas encore modifiées, on peut constater du côté de la circulation des troubles appréciables. D'après les auteurs classiques on note dans un premier stade qui se prolonge jusqu'au début de la sudation, une accélération graduelle du rythme cardiaque. Alors survient un phénomène inverse qui persiste jusqu'à la fin de la période hypercrinique, et caractérisé par un ralentissement du pouls et de l'hypotension. Le retour à l'état normal ne s'effectue qu'après la cessation complète des sueurs.

Dans ces dernières années, MM. Laubry, Oury et Tecon, ont essayé de préciser l'action de la pilocarpine sur la tension artérielle, sur l'amplitude des battements artériels enregistrés graphiquement, et sur le pouls. Il semble résulter de ces expériences que l'injection de pilocarpine provoque du côté de l'appareil cardio-vasculaire des réactions extrêmement variables et qui échappent à toute règle. La pression artérielle maxima s'abaisse dans certains cas, s'élève dans d'autres. La pression minima reste le plus souvent constante. Ces résultats s'opposent

à la conception classique de l'hypotension pilocarpinique. Il en est de même pour les modifications des battements artériels dont l'amplitude subit parfois une augmentation notable, mais peut aussi n'être nullement influencée. L'action sur le pouls est beaucoup moins marquée que sur la tension artérielle, mais tout aussi variable. La réaction habituelle serait une accélération minime de 8 à 10 pulsations.

Signalons aussi, avant de quitter l'appareil cardiovasculaire, l'influence de la pilocarpine sur la formule sanguine, et en particulier sur le taux des globules blancs. Ce qu'on observe le plus souvent d'après M. Laubry, « ce sont des oscillations importantes, faisant passer en quelques minutes d'une leucocytose appréciable à une leucopénie marquée ». Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse émise par MM. Hustin et Bouché, Tinel et Santenoise, sur le rôle considérable du système nerveux végétatif dans l'équilibre de la leucocytose sanguine.

III) ACTION SUR L'APPAREIL OCULAIRE.

L'œil réagit avec une constance presque absolue à la pilocarpine. Le phénomène le plus net se passe au niveau de la pupille qui se contracte. L'application locale dans le cul-de-sac conjonctival suffit à entraîner un myosis très accentué. On a également noté quelques troubles passagers de la vue sans au-

cune gravité, et Martindale a constaté sur lui-même un affaiblissement de la puissance d'accommodation. Dans certaines circonstances, la tension du globe oculaire serait diminuée. La contraction de la pupille surviendrait pour M. Robin au moment où la sueur se généralise, et cesserait tantôt à la fin des sueurs, tantôt une ou deux heures après. Dans quelques cas rares, le jaborandi n'exerce aucune action sur la pupille.

IV) ACTIONS SECONDAIRES.

La pilocarpine ne limite pas son action aux seuls appareils que nous venons d'étudier. Elle agit aussi sur les muscles lisses. Doyon, en 1895, a montré qu'elle modifiait en l'augmentant le tonus gastrique. Elle fait aussi contracter l'utérus et la rate, et accentue le péristaltisme intestinal.

Avant d'étudier par quel mécanisme le jaborandi modifie les sécrétions, ralentit le cœur et contracte la pupille, il nous paraît utile de bien préciser que : si l'action de la plante et celle de son alcaloïde sont du même ordre, elles diffèrent sur plus d'un point. Cela tient à ce que, outre la pilocarpine, le jaborandi renferme des produits secondaires, accessoires, dont les effets qui ne sont pas négligeables, s'ajoutent en les modifiant en partie à ceux de l'alcaloïde. Cette distinction est importante surtout en ce qui concerne l'influence exercée par ces produits sur le

cœur et l'appareil digestif. A dose thérapeutique, la pilocarpine n'agit sur ces organes que d'une façon peu sensible. Les produits secondaires au contraire semblent leur réserver une grande partie de leur activité, ce qui n'est pas toujours sans danger. M. Pouchet qui signale, sous l'influence de doses un peu élevées, la possibilité d'accidents caractérisés par du ralentissement et des irrégularités cardiaques, de l'hypothermie, croit qu'il faut faire intervenir dans ces cas, le rôle nocif des produits accessoires.

L'injection sous-cutanée de pilocarpine présente encore d'autres avantages : son action est immédiate, et 2 à 3 minutes après la piqure, la sudation et la sialorrhée apparaissent : « En même temps les phénomènes atteignent plus promptement leur summum, et disparaissent rapidement sans laisser parfois, comme le fait l'infusion de feuilles, des suites désagréables » (1),

V. MÉCANISME.

La première théorie émise pour expliquer l'action de la pilocarpine est celle de Gubler. Pour cet auteur l'hypersécrétion des glandes salivaires et sudorales, était due à l'élimination par les éléments glandulaires eux-mêmes de l'alcaloïde injecté. La pilocarpine provoquait un réflexe déterminant par di-

(1) G. POUCHET. — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicales 1904.

latacion vasculaire un apport de sang plus considérable, d'où augmentation du travail sécrétoire.

L'expérimentation a démontré que l'hypothèse de Gubler ne correspondait pas à la réalité, et que, l'injection de pilocarpine qui fait abondamment sécréter les glandes, ne s'accompagne pas d'une augmentation d'afflux sanguin. Le rôle principal doit être attribué à une action indirecte s'exerçant par l'intermédiaire du système nerveux.

Une expérience très simple prouve, en ce qui concerne la sécrétion de la sueur que la pilocarpine agit sur les extrémités nerveuses terminales. Après avoir sectionné chez un jeune chat un des nerfs sciatiques, on lui injecte sous la peau une solution de pilocarpine ; sur la pulpe des quatre pattes du membre énervé, on voit apparaître au bout de quelques minutes une sudation abondante. Les connexions de ce membre avec la moelle étant supprimées par la section du sciatique, on en peut conclure que l'action de la pilocarpine s'exerce soit sur l'appareil glandulaire lui-même, soit sur l'appareil nerveux périphérique. Si on renouvelle l'expérience, en laissant s'écouler entre la section du sciatique et l'injection de pilocarpine 5 à 6 jours, on constate que la piqure ne déclenche aucun effet sécrétoire. Or les éléments anatomiques gardent leurs propriétés physiologiques longtemps après la section de leurs filets nerveux : il est certain que dans l'expérience précédente, les cellules glandulaires sont intactes, mais leurs élément nerveux dégénérés. La pilocar-

pine reste inefficace parce qu'elle agit, non pas sur les glandes elles-mêmes, mais sur les parties périphériques de l'appareil nerveux sudoral.

Mettant à profit cette action nerveuse périphérique de la pilocarpine, Strauss l'a utilisée en clinique. Il a démontré que la réaction sudorale à la suite d'une injection de pilocarpine était retardée dans les paralysies périphériques graves, normale dans les paralysies centrales ou dans les paralysies périphériques bénignes, et que, ce retard à la sudation, pouvait être considéré comme faisant partie du syndrome de dégénérescence radiculaire.

L'hypersécrétion des glandes salivaires est provoquée par le même mécanisme que celle des glandes sudorales. Claude Bernard, Ludwig, Langley, Schiff, Czermak, ont montré par des expériences répétées consistant en section et faradisation des filets nerveux innervant la glande sous-maxillaire, le rôle capital du système nerveux dans l'acte sécrétoire de cette glande. Mais c'est surtout par l'étude comparée de l'atropine et de la pilocarpine, qu'il a été possible de bien préciser l'action de l'alcaloïde du jaborandi.

L'atropine en effet est l'antidote de la pilocarpine. Ces deux substances ont des actions antagonistes non seulement sur les sécrétions, mais aussi sur le cœur et sur les muscles lisses. De plus, cet antagonisme est réversible, c'est-à-dire que l'effet provoqué par une dose d'atropine, peut être neutralisé par une dose convenable de pilocarpine, et

inversement. L'atropine n'agit pas sur les éléments glandulaires eux-mêmes, et Heidenhain a montré que la faradisation du bout supérieur du cordon cervical du grand sympathique après atropinisation modérée, était capable d'entraîner encore un écoulement de salive. Par contre, et à moins d'employer des doses considérables, l'injection de pilocarpine chez un animal soumis au préalable à l'action de l'atropine, n'entraîne aucune salivation. Si la pilocarpine excite les nerfs glandulaires, l'atropine les inhibe, et cette action inhibitrice est d'ailleurs 20 à 30 fois plus intense que l'action excitatrice d'une dose égale de pilocarpine. En ce qui concerne les autres glandes salivaires, parotide et glande sublinguale, l'expérimentation donne des résultats identiques. Par analogie il est logique d'admettre que l'action certaine de la pilocarpine sur le foie, le pancréas, la glande mammaire, est du même ordre, et qu'elle résulte d'une excitation des nerfs glandulaires.

Sur l'iris, la pilocarpine semble agir en provoquant une sorte de contraction du muscle sphincter, et l'opinion la plus couramment admise est que, c'est sur le muscle lui-même que porte cette action. Remarquons toutefois que sur un iris dilaté par une dose modérée d'atropine, la pilocarpine peut déterminer encore une légère contraction et inversement. Pour M. le Professeur Richet, il convient de « faire quelques réserves sur cette opinion que la pilocarpine agit directement sur le muscle ;

peut-être est-ce sur les cellules nerveuses motrices terminales, comme l'atropine même, mais en sens inverse ».

C'est aussi par l'intermédiaire du système nerveux que la pilocarpine influence le rythme cardiaque. Indépendamment d'un système autonome, le cœur possède un appareil nerveux extra-cardiaque formé par l'intrication des nerfs pneumogastriques et des filets émanés du sympathique. Les frères Weber, dès 1845, ont démontré que les pneumogastriques étaient les nerfs modérateurs du cœur. C'est du sympathique au contraire que se détachent les filets accélérateurs dont l'excitation expérimentale produit de la tachycardie. La pilocarpine qui détermine, comme nous l'avons vu un ralentissement appréciable de la circulation, le fait par l'intermédiaire des pneumogastriques qu'elle excite. Si l'on sectionne les vagues, cette action de la pilocarpine n'est pas modifiée car elle porte sur les terminaisons seules des pneumogastriques. A dose suffisante, elle provoque l'arrêt du cœur en diastole. Là encore l'atropine conserve vis-à-vis de la pilocarpine son pouvoir antagoniste, et, sous son influence, le cœur arrêté en diastole reprend immédiatement ses mouvements normaux.

Si nous embrassons dans une vue d'ensemble, le mécanisme de l'action de la pilocarpine, et si nous rapprochons, pour les comparer, les résultats fournis par l'expérimentation, nous voyons que l'alcaloïde du Jaborandi possède une affinité spéciale

pour l'appareil nerveux végétatif, système complexe formé de deux éléments qui s'enchevêtrent : le sympathique et le parasympathique.

L'opposition de ces deux parties du système nerveux organique, possible à l'aide de faits tant morphologiques que physiologiques, est encore augmentée par l'étude pharmacologique. Certaines substances agissent sur le système sympathique ; d'autres ont une affinité particulière pour le parasympathique. Frohlich et Lœvi, en 1908, eurent le mérite de montrer que la pilocarpine pouvait être classée parmi les substances à action spécifique sur le parasympathique, et qu'elle provoquait une hyperactivité de ce système.

L'étude chaque jour plus complète de la pathologie du système nerveux végétatif a confirmé en partie la découverte de Frohlich et Lœvi. Si nous comparons les effets de la pilocarpine à un de ces états si nombreux en clinique d'hypertonie du parasympathique, nous pouvons constater entre ces deux ordres de faits de grandes analogies. Pour M. Guillaume, le syndrome d'hypertonie du parasympathique se traduit par les signes cardinaux suivants : pouls ralenti ou lent, pupille contractée en myosis, yeux enfoncés et regard dur, pâleur des téguments, sueurs abondantes et faciles, tantôt par zones tantôt diffuses ; augmentation de la sécrétion lacrymale ; hypersécrétion nasale, auriculaire et pharyngée, aboutissant à un véritable état de catarrhe, car à ces phénomènes s'ajoute l'hypersécrétion bronchique,

l'hypersécrétion salivaire ; le laryngospasme, le spasme des muscles bronchiques s'ajoutent également au syndrome qui dans sa forme complète se traduit en outre par de l'hypermotilité, de l'hypersécrétion gastro-intestinale, de l'irritabilité vésicale, enfin par un relâchement des sphincters. Il suffit de rappeler que l'action de la pilocarpine se manifeste par une hypercrinie généralisée, du myosis, du ralentissement cardiaque, de l'hypersécrétion des sucs digestifs et intestinaux, pour voir qu'elle est du même ordre que le syndrome précédent et qu'elle résulte d'une stimulation du système parasympathique.

L'expérience prouve toutefois que les effets de la pilocarpine et de l'excitation du parasympathique ne sont pas toujours de même sens. Un des exemples les plus nets est fourni par la rétraction du pénis à la suite d'une injection de pilocarpine, alors que le rétracteur du pénis reçoit du parasympathique sacré des filets inhibiteurs. S'ils sont de même sens, les effets de l'excitation parasympathique et de la pilocarpine ne sont pas toujours de même degré. Ils diffèrent plus particulièrement au niveau de certains organes et l'intestin grêle est de ceux-là.

Il résulte de ce qui précède que, si nous pouvons admettre avec Langley que presque tous les effets d'excitation du parasympathique sont produits par la pilocarpine, nous devons par contre faire des réserves sur l'identité absolue de ces actions. C'est ce qu'exprime si heureusement M. Laignel-Lavastine

dans son « Traité des maladies des nerfs périphériques et du sympathique » : « Ainsi, de même que l'action de l'adrénaline ne coïncide pas dans tous les domaines avec l'excitation orthosympathique, de même l'action de la pilocarpine ne coïncide pas dans tous les domaines avec l'excitation parasympathique. Ces actions sont respectivement de même ordre, mais ne juxtaposent pas exactement leurs franges ».

Dans ces dernières années, l'opinion des auteurs s'est un peu modifiée. Il semble que la pilocarpine tout en étant au premier chef un excitant parasympathique, ne limite pas son action à ce seul système, et qu'elle touche successivement le vague et le grand sympathique. Petzetakis admet l'exagération du réflexe oculo-cardiaque sous l'influence de cet alcaloïde. Delava, en constate les résultats essentiellement variables. MM. Claude Tinel et Santenoise ont montré que la pilocarpine exagérait d'abord dans un premier temps le réflexe oculo-cardiaque et faisait disparaître le réflexe solaire, puis dans une seconde phase diminuait le réflexe oculo-cardiaque et exaltait le réflexe solaire. La constatation de ces deux séries de phénomènes successives et inverses, semble en faveur d'une action amphotrope de la pilocarpine ; c'est la conclusion qu'admettent ces auteurs, tout comme MM. Danielopolu et Laignel Lavastine.

En résumé, la pilocarpine est parmi les substances modificatrices du système nerveux organique,

celle dont le rôle est le moins bien défini. D'abord considérée uniquement comme un stimulant du vague, son action s'est étendue au système sympathique. Quoi qu'il en soit, la pilocarpine est avant tout le chef de file des excitants parasympathiques.

3) La pilocarpine dans la thérapeutique en général

Si nous croyons devoir réunir les multiples essais de la pilocarpine en thérapeutique générale, c'est qu'il nous paraît impossible de séparer arbitrairement nos tentatives de celles de nos prédécesseurs ; et le chapitre suivant où nous aborderons l'étude de la pilocarpine dans les rétentions d'urine d'origine nerveuse, ne constituera qu'une humble contribution à l'œuvre de ceux qui nous ont montré la voie.

Nous nous sommes un peu étendu sur les propriétés physiologiques du Jaborandi et de son alcaloïde, car leur connaissance justifie les emplois successifs de ces substances depuis la découverte de Hardy. Jusqu'en 1885, la pilocarpine et le Jaborandi sont expérimentés avec succès dans des affections très diverses.

A cette époque, MM. Vulpian, Gubler, Robin, Créquy, signalent les heureux effets du Jaborandi dans les épanchements pleuraux à leur début. Les observations de MM. Grasset, Lequesne, Cassagrando,

Wermœere, confirment ces bons résultats. D'après M. Robin, le jaborandi serait efficace au début des pneumonies franches en diminuant l'intensité de la congestion pulmonaire et la pilocarpine donnerait dans le traitement de l'asthme et des dyspnées asthmatiformes les meilleurs résultats.

Utilisé avec succès dans le mal de Bright par MM. Gubler, Leyden, Rendu, Wagner, Keating, le jaborandi exercerait surtout une action bienfaisante dans la forme aiguë des néphrites.

Les résultats obtenus dans les maladies de la peau sont très variables. Expérimenté par Gubler, à Beaujon, Langlet à St-Louis, le Jaborandi se serait montré inefficace. A la même époque, Pitois et Chéron, au Val-de-Grâce, lui reconnaissent un certain effet curateur dans le psoriasis.

Testa et Czernichi dans les oreillons, Leyden, dans un cas de parotidite double consécutive à une fièvre typhoïde, vantent les bons effets de la plante brésilienne.

Pitois rapporte un cas de gingivite mercurielle guérie par la pilocarpine. Dans l'intoxication saturnine, MM. Gubler, Bardenhewer, attirent l'attention sur l'utilité du Jaborandi.

En thérapeutique oculaire, la pilocarpine se fait à la même époque une place importante. Nous devons signaler les travaux de : Abadie, en 1875, Métaux, en 1877 ; ceux de Coursserant, Gillet de Grandmont en 1878, de Galezowski, Dehenne en 1880 ; les thèses de Deniau et de Lejour. Pour tous

ces auteurs, la pilocarpine serait recommandable dans les affections de l'œil qui réclament la résorption d'un exsudat, et provoquerait une heureuse modification de la circulation.

Ainsi pendant dix années, la pilocarpine semble devoir prendre dans la thérapeutique une importance de premier ordre. Il n'en sera rien, et à la vogue du début succède une longue période d'oubli. Les quelques travaux parus, à l'étranger surtout, portent sur l'étude de ses propriétés physiologiques et son action myotique. En 1899, Grimpret, recommande son emploi dans les kératites interstitielles ; à cette époque, la pilocarpine est encore préconisée dans l'urémie grave, et dans les ascites et œdèmes chez les sujets vigoureux dont le cœur est intact. Mais peu à peu, elle disparaît de l'arsenal thérapeutique. Employée à doses trop élevées, supplantée par des médicaments nouveaux, la pilocarpine jusqu'à ces dernières années servit presque exclusivement à l'expérimentation physiologique.

Avec la découverte de Frohlich et Lœwi, la pilocarpine est rentrée à nouveau dans le domaine de la thérapeutique. Actuellement elle est employée avantageusement par M. le professeur Roger dans la diphtérie, où elle réussit à détacher les fausses membranes mieux que le sérum antidiphtérique, et dans les cas de laryngite consécutive à la rougeole. Dans le rhumatisme articulaire aigu, le Dr Icard, de Grasse, en préconise l'emploi lorsque le salicylate ne donne pas les résultats qu'on doit attendre. Dans ces

derniers temps, le D^r J. Robinson, de New-York, a attiré l'attention sur l'utilité de la pilocarpine comme adjuvant du traitement mercuriel dans la syphilis, et spécialement dans les cas où le traitement hydrargyrique est mal toléré ou inefficace.

La pilocarpine est utilisée pour l'étude des états vagotoniques et sympathicotoniques. Substances parasympathicotonique, elle est de nature à réveiller ou à exagérer un syndrome fruste chez un sujet présentant les éléments de la constitution vagotonique. M. le professeur Claude a montré les bons effets de la pilocarpine dans les crises gastriques du tabès, où il l'utilise systématiquement avec succès depuis plusieurs années. Enfin, en 1923, MM. Lévy Solal et A. Tzanck, ont attiré l'attention sur l'utilité de cet alcaloïde dans l'éclampsie purpurale, et sur son action empêchante contre le choc anaphylactique.

DEUXIÈME PARTIE

La Pilocarpine dans les Retentions d'urine

Le seul travail paru, à notre connaissance, sur le rôle thérapeutique de la pilocarpine dans les rétentions d'urine, est de MM. André Caïn et Pierre Oury. Au mois d'octobre 1923, ces deux auteurs publièrent quatre cas de rétentions d'urine réflexes traités avec succès dans le service de M. Bensaude, à l'hôpital St-Antoine par des injections sous-cutanées de chlorhydrate de pilocarpine. Dans toutes les observations rapportées, la rétention accompagnait une lésion du système nerveux central ou périphérique : le premier malade était tabétique, le second avait été rachianesthésié ; dans les observations III et IV il s'agissait respectivement d'une hémiplegie et d'une paraplégie médullaire complète. Les résultats obtenus après l'injection sous-cutanée de pilocarpine furent des plus démonstratifs, et d'après MM. Caïn

et Oury dans les faits qu'ils rapportent « la miction a été rapidement rétablie et sans le moindre inconvénient. »

Dans le service de M. le docteur Rivet à la Maison municipale de santé, et avec le concours de son interne M. Jany, nous avons pu poursuivre les expériences de MM. Caïn et Oury. On trouvera à la fin de cette thèse dix observations de rétention d'urine dans lesquelles fut essayée l'action de la pilocarpine. Nous allons étudier successivement dans quelles rétention elle agit, et comment il faut l'employer. Nous verrons ensuite quels ont été nos résultats et nous tenterons d'expliquer par quel mécanisme la pilocarpine peut provoquer la miction.

A) INDICATIONS DE LA PILOCARPINE DANS LES RÉTENTIONS D'URINE.

Les rétentions d'urine peuvent être classées d'après MM. le professeur Legueu et Papin en 4 grands groupes :

- 1) Rétentions par obstacles mécaniques.
- 2) Rétentions par maladies nerveuses sans obstacles mécaniques.
- 3) Rétentions sans obstacles et sans lésions vésicales connues.
- 4) Rétentions sans obstacles mécaniques mais avec lésions vésicales.

La connaissance des propriétés de la pilocarpine et de son mécanisme d'action nous permet de penser *à priori* qu'elle est inefficace dans les rétentions d'ordre mécanique, c'est-à-dire dans l'hypertrophie prostatique, les rétrécissements de l'urètre, les corps étrangers et les compressions urétrales et périurétrales chez les femmes surtout. MM. Caïn et Oury eurent d'ailleurs l'occasion d'expérimenter la pilocarpine sur une rétention rentrant dans ce cadre : « Une femme de 37 ans en traitement pour une double salpingite, présente une rétention d'urine. Les culs-de-sac sont nettement empâtés. Dans ce cas la pilocarpine est restée inopérante : il ne s'agissait pas d'une rétention réflexe au cours d'une affection du petit bassin, mais d'une rétention provoquée par un état inflammatoire du paramètre au contact de la vessie et de l'urètre ».

Les rétentions sans obstacles mécaniques mais avec lésions vésicales, se voient dans certaines cystites où elles résultent d'un spasme du sphincter membraneux, et chez les prostatiques sans prostate de Guyon. Chez ces derniers la rétention serait due à la présence de petits adénomes inclus dans la prostate. Pour Motz, il faudrait faire intervenir un certain état de sclérose de la musculature vésicale. De plus, le spasme du col de la vessie est susceptible de jouer un rôle, et Chetwood relate 36 observations dans lesquelles l'incision du col au galvanocautère suffit pour faire disparaître tous les symptômes. Dans tous ces cas où la rétention est entretenue par

une lésion de l'appareil urinaire, il semble que la pilocarpine soit inefficace, ou ne donne du moins que des résultats imparfaits. L'observation VIII se rapporte à un fait de ce genre : rétention chez un homme âgé, sans hypertrophie perceptible de la prostate, mais présentant un spasme du col vésical. A deux reprises on tente l'emploi de la pilocarpine : à la première tentative, on obtient une évacuation incomplète de la vessie ; le lendemain la seconde injection ne produit aucun effet.

Si la pilocarpine se montre sans grande action dans les faits que nous venons d'énumérer, il n'en est pas de même dans les rétentions par maladies nerveuses sans obstacles mécaniques, et les rétentions sans obstacles et sans lésions vésicales.

Au cours des affections organiques du système nerveux et dans les névroses, la rétention d'urine est un syndrome banal. C'est surtout dans les affections de la moelle qu'on la rencontre. La cause la plus fréquente est le tabes. Souvent même les troubles vésicaux surviennent à la période préataxique. Ils peuvent rester isolés et constituer ainsi le seul signe de la maladie jusqu'à l'apparition parfois fort tardive d'autres symptômes. Dans les myélites, les compressions et sections de la moelle, après une fracture ou une luxation du rachis, après une paraplégie due à un mal de Pott, la rétention d'urine est presque habituelle. Dans les cas où la compression médullaire est brusque la rétention qui naît avec cette compression disparaît en général avec elle pro-

gressivement ; mais parfois cependant elle persiste plus ou moins. Au cours des affections cérébrales la rétention est moins fréquente ; il n'est pas rare toutefois de la rencontrer dans l'apoplexie, la commotion cérébrale, les méningites, l'encéphalite léthargique. Parmi ces affections, les unes agissent en détruisant les centres médullaires des réflexes vésicaux, les autres en inhibant ces centres ou en supprimant leurs connexions avec le cerveau.

A ce groupe des rétentions nerveuses sans obstacles mécaniques, M. le professeur Leguen rattache celles qui succèdent souvent aux injections intrarachidiennes de cocaïne ou de stovaïne. Dans les cas exceptionnels où ces rétentions postanesthésiques durent des mois, l'influence nerveuse exclusive est indiscutable. Mais bien plus fréquemment, après 5 ou 6 jours, la miction revient spontanément, et il paraît difficile de préciser si la rétention était due à l'opération ou à l'anesthésie.

La majorité de nos observations se rapporte à des rétentions de ce groupe ; chez un hémiplégique, chez 2 tabétiques, chez un paraplégique, dans un cas d'encéphalite léthargique, l'emploi de la pilocarpine nous a donné les meilleurs résultats. Il en a été de même dans une rétention d'urine post-anesthésique.

Les rétentions sans obstacles mécaniques et sans lésions vésicales se voient surtout au cours des infections aiguës ou chroniques, et à la suite de traumatismes chirurgicaux ou accidentels. Parmi les infections

aiguës, la fièvre typhoïde occupe le premier plan ; citons ensuite le paludisme, les fièvres éruptives, le tétanos, la dysenterie, et certaines infections aiguës abdominales telles que l'appendicite, les pelvipéritonites. Les rétentions au cours des infections chroniques se rencontrent dans la syphilis et la tuberculose. La syphilis agit comme nous l'avons vu à la période de tabes. Pour MM. Gilbert Ballet et Papillon, la tuberculose provoquerait par ses toxines une paralysie de la vessie.

Si tous les traumatismes sont susceptibles de déterminer par voie réflexe une rétention d'urine, ils ne le sont pas tous également. Ce sont surtout les traumatismes du bassin, et certaines opérations qui avoisinent la sphère uro-génitale qui exposent plus que les autres à la rétention : telles sont les opérations sur l'abdomen, la dilatation de l'urètre et surtout la dilatation anale.

Toutes les rétentions de ce groupe sont d'origine réflexe. Les infections aiguës ou chroniques agissent par l'intermédiaire des nerfs ou des centres médullaires. Les rétentions post-opératoires résultent soit d'un spasme du sphincter membraneux, soit de l'inhibition du centre vésico-spinal.

La pilocarpine nous a donné dans ces rétentions réflexes, des résultats toujours favorables. L'observation VII montre qu'au cours d'une granulie à forme typhoïde nous avons pu après 3 injections, obtenir la cessation définitive d'une rétention complète qui nécessiterait un cathétérisme bi-quotidien

Dans l'observation X une seule injection suffit à faire disparaître une rétention post-opératoire et à rétablir immédiatement la miction spontanée.

Ainsi, la pilocarpine se montre inefficace dans les rétentions par obstacles mécaniques, et dans celles qui sont entretenues par des lésions anatomiques de l'appareil urinaire.

Par contre elle nous paraît indiquée dans les rétentions d'origine nerveuse, qu'il s'agisse de rétentions réflexes, ou de celles qui accompagnent les affections organiques du système nerveux.

B) POSOLOGIE DE LA PILOCARPINE DANS LES RÉTENTIONS.

Nous avons toujours employé le chlorhydrate de pilocarpine en solution aqueuse à 1/100. Il importe, si l'on veut obtenir le maximum d'effet **de se servir** d'une solution fraîche ; si elle date de plusieurs mois, et bien que conservant encore une partie de ses propriétés sialagogues et sudorifiques, elle peut se montrer incapable d'agir sur l'appareil urinaire. Dans certaines de nos observations il nous a paru que les mauvais résultats observés étaient dus uniquement à l'ancienneté de la solution de pilocarpine injectée. Chez un paraplégique dont nous relatons l'histoire à l'observation VI, une première injection d'une solution de pilocarpine préparée depuis 2 mois, provoque une sudation légère, mais n'influence pas la rétention. Le lendemain, avec une solution récente, on renouvelle l'injection qui est

suivie 2 minutes après d'une abondante émission d'urine.

Les observations IX et X sont également démonstratives à cet égard.

Dans chacune d'elles il s'agit d'une rétention aiguë d'urine chez un sujet rachianesthésié pour l'ablation de paquets hémorroïdaires. Dans le premier cas on injecte une solution ancienne de pilocarpine sans aucun résultat.

L'autre rétention cède immédiatement à une injection de dose égale, mais pratiquée avec une solution fraîche. La différence d'effet d'une même substance, injectée aux mêmes doses dans deux cas identiques, nous paraît résulter de la différence d'âge des solutions employées.

Le procédé de choix pour l'introduction de la pilocarpine dans l'organisme est l'injection sous-cutanée. Après les précautions d'asepsie habituelles, elle se pratique dans la région fémorale externe. Pas plus que MM. Caïn et Oury nous n'avons observé de réaction locale.

La dose qui nous paraît devoir fournir le maximum d'effet pour le minimum de risque, correspond à 1 centigramme de pilocarpine par injection. Dans certains cas, une dose plus faible nous a donné des résultats satisfaisants, en particulier dans l'observation I, mais presque toujours l'injection de 1 centigramme est nécessaire, et suffit pour provoquer une abondante émission d'urine. Pitois, qui a cherché à déterminer la dose maxima de pilocarpine

qu'on pouvait employer chez l'homme, a démontré sur lui-même la possibilité d'injecter en une seule fois une solution de 5 centigrammes. Si l'on a pu constater chez certains sujets des accidents par l'injection d'un seul centigramme de pilocarpine, il faut reconnaître qu'il s'agissait d'individus dont l'appareil respiratoire était en mauvais état, et chez lesquels l'injection avait déterminé une hypersécrétion du mucus bronchique qui a dû favoriser ces accidents, peu graves d'ailleurs. Dans toutes nos observations l'injection de un centigramme de pilocarpine a été parfaitement supportée. Cette dose, même en tenant compte des susceptibilités particulières nous semble inoffensive. Nous n'avons jamais cru nécessaire de dépasser 1 centigramme par injection et par jour. MM. Cain et Oury estiment cependant qu'il est « des faits où l'on pourrait s'autoriser à employer 1 centigramme 5 ou 2 centigrammes de pilocarpine par 24 heures ».

A la suite d'une injection de 1 centigramme, la sudation et la salivation qui surviennent, n'exercent le plus souvent aucune influence sur l'état général du malade. Dans quelques cas où ces phénomènes sont intenses, le malade se plaint d'une certaine sensation de malaise, toujours fugitive.

Si la rétention ne cède pas à la première piqûre, on peut sans inconvénient la renouveler les jours suivants. Nous verrons, en étudiant les résultats obtenus dans nos tentatives, que presque toujours il suffit d'une ou de deux injections pour faire cesser

définitivement les rétentions d'urine d'origine nerveuse.

C) RÉSULTATS ET AVANTAGES DE LA PILOCARPINE
DANS LES RÉTENTIONS.

L'injection d'un centigramme de pilocarpine, pratiquée pour rétablir la miction en cas de rétention d'urine nerveuse, agit, lorsqu'on emploie une solution fraîchement préparée, avec une constance et une régularité remarquables.

C'est en moyenne vers la 10^e minute que l'on voit céder la rétention. Dans certaines de nos observations et en particulier lorsque nous nous sommes servi d'une préparation très récente, l'effet s'est manifesté de façon presque immédiate, 2 à 3 minutes après l'injection. Chez d'autres malades, au contraire, l'action de la pilocarpine est retardée, et ce n'est qu'après 20 à 30 minutes que la miction survient.

Les caractères de cette miction varient selon les cas. Souvent la rétention cesse brusquement, et un jet abondant d'urine est émis qui soulage aussitôt le malade. Parfois la miction est moins violente et a tous les caractères d'une miction spontanée. Enfin, il est des cas moins nombreux, où l'émission d'urine est lente, discontinue. Le malade vide sa vessie par petites quantités, et la miction peut durer une heure et plus, comme dans un cas observé par MM. Caïn et Oury.

Les quantités d'urine ainsi émises dépendent de la tonicité de la vessie, du degré de la rétention et de sa cause. Dans toutes nos observations cette quantité oscille entre 500 et 1500 grammes.

Ce qui nous paraît particulièrement intéressant dans l'action de la pilocarpine sur les rétentions, c'est que très souvent les résultats obtenus sont définitifs. Dans certains cas, après une seule injection, non seulement la miction survient, mais la rétention ne se reproduit plus ; parfois plusieurs injections sont nécessaires avant d'obtenir le retour des mictions spontanées, mais presque toujours deux ou trois suffisent. D'ailleurs la répétition plus ou moins prolongée de ces injections ne nous a jamais paru offrir d'inconvénients.

A côté de ces résultats favorables qui sont la majorité, il nous faut signaler les cas où la pilocarpine s'est montrée peu active ou même inefficace. A la suite d'une injection d'un centigramme, on voit apparaître la sudation et la salivation habituelles, mais la rétention persiste ; parfois, une miction lente vide imparfaitement la vessie, et l'on doit recourir au cathétérisme pour obtenir un résultat complet.

Parmi ces échecs, certains paraissent tenir à la solution employée. En étudiant la posologie de la pilocarpine, nous avons déjà attiré l'attention sur la nécessité d'injecter une solution fraîche pour obtenir le maximum d'effet. Nous ne pouvons ici que renvoyer aux observations VI, IX et X, qui justi-

fient notre opinion. D'autres insuccès de la pilocarpine résultent de son emploi dans des rétentions dont l'origine nerveuse n'est qu'apparente, et qui s'accompagnent de lésions de l'appareil urinaire non perceptibles à l'examen.

Indépendamment de ces faits, où les mauvais résultats de la pilocarpine tiennent surtout à des erreurs de technique ou de diagnostic, il semble que dans certaines rétentions d'origine strictement nerveuse, elle puisse se montrer sans grande action. Chez un de nos malades atteint depuis 2 ans d'un Mal de Pott, et dont nous relatons l'histoire à l'observation IV, deux injections de pilocarpine pratiquées contre une rétention datant de plusieurs mois, sont restées inactives. Peut-être faut-il voir dans la chronicité de la rétention, la raison de cet échec? Quelles que soient d'ailleurs les causes de ces insuccès, ils sont peu fréquents, et ne peuvent se comparer aux bons effets de la pilocarpine dans la majorité des cas.

Outre les excellents résultats qu'elle fournit dans les rétentions d'urine, l'injection de pilocarpine offre encore d'autres avantages. Elle se recommande par sa facilité d'emploi, et par son innocuité à la dose active de 1 centigramme. Elle n'expose pas surtout aux risques d'infection vésicale, si fréquente à la suite de cathétérismes souvent pratiqués d'urgence avec une asepsie insuffisante. Dans les affections de la moelle en particulier, où la vessie présente une fragilité spéciale, la pilocarpine nous paraît émi-

nemment recommandable. Sans en faire un emploi exclusif dans les cas chroniques, on peut alterner les injections et les cathétérismes, et diminuer de moitié les chances d'infection de la vessie. Dans le tabes, la pilocarpine est doublement indiquée, puisqu'elle modifie heureusement les rétentions et les crises gastriques.

Enfin, il est des cas, où, par suite d'un spasme ou d'un petit rétrécissement de l'urèthre, le cathétérisme est difficile. Là encore, l'injection de pilocarpine doit toujours être pratiquée, et ne peut offrir que des avantages.

D) MODE D'ACTION DE LA PILOCARPINE DANS LES RÉTENTIONS

La miction, de même que toutes les fonctions de la vie végétative, est le fait d'un acte réflexe. Pour concevoir comment la pilocarpine peut provoquer ce phénomène entièrement sous la dépendance du système nerveux, il est nécessaire de rappeler l'innervation vésicale dont nous empruntons l'exposé à M. le professeur Gley.

Les nerfs sensibles des parois de la vessie viennent des 4 premiers nerfs sacrés, et sont contenus aussi en partie dans les filets sympathiques qui vont des plexus vésicaux aux ganglions mésentériques. Les excitations sensitives, aboutissent à la région lombaire de la moelle. Le ganglion mésentérique inférieur, auquel aboutissent les filets sympathiques sensitifs,

pourrait être considéré d'après Sokownin comme un centre vésical.

Les nerfs moteurs de la vessie viennent directement de la moelle, ou bien passent par le système sympathique. Les premiers sont fournis par les premiers nerfs sacrés, les deuxièmes par le plexus mésentérique inférieur.

Ces derniers émanent des racines antérieures des 2, 3, 4, 5^{es} paires lombaires ; ils rejoignent successivement la chaîne sympathique abdominale, le plexus mésentérique inférieur, et le plexus hypogastrique où ils s'unissent aux rameaux d'origine sacrée. A l'excitation expérimentale du bout périphérique de l'un quelconque de ces filets, répond une contraction de la vessie.

Enfin, le sphincter strié de l'urèthre qui entoure les portions membraneuse et prostatique de l'urèthre, est innervé par le nerf honteux interne qui provient des racines sacrées III et IV.

Certains auteurs ne sont pas d'accord sur quelques points de détail de cette innervation. Pour Courtade et Guyon, chacune des couches musculaires de la vessie a son innervation spéciale ; aussi l'acte de la miction est sous l'intermédiaire presque exclusif des nerfs venus de la moelle qui font contracter la couche longitudinale ; au contraire, les contractions de la couche circulaire surtout marquées au niveau du col, sont soumises à l'influence du grand sympathique et favorisent l'occlusion. Ce n'est pas l'opinion de Budge qui accorde aux nerfs hypogastriques des

propriétés sensibles et aux nerfs sacrés des propriétés motrices, ni de Giunniczi qui admet la motricité pour ces 2 ordres de nerfs, plus importante pour les nerfs spinaux.

Langley, Langdon-Brown, Guillaume, qui se sont attachés à l'étude du système nerveux végétatif, ont montré son importance dans l'innervation vésicale. Pour ces auteurs, le sympathique thoraco-lombaire fournit en particulier des fibres aux muscles de l'urètre, aux muscles du trigone vésical et de l'urètre. Le parasympathique par l'intermédiaire du nerf pelvien dont une des branches donne le plexus vésical, innerve la musculature du corps vésical à l'exclusion des fibres musculaires du trigone.

La miction étant au point de vue physiologique, le résultat d'une association fonctionnelle entre la contractilité vésicale et le relâchement du sphincter urétral, la pilocarpine ne peut la provoquer qu'en agissant soit sur les nerfs moteurs qui commandent la contraction du muscle vésical, soit sur les filets nerveux qui innervent le sphincter urétral.

L'affinité si spéciale de la pilocarpine pour le système parasympathique dont nous venons de voir l'importance dans l'innervation du corps vésical, semble en faveur de la première hypothèse : la pilocarpine déterminerait la miction en renforçant la contraction des muscles de la vessie. Les faits d'observation montrent que ce mécanisme est peu probable. Si la pilocarpine en effet agissait sur les nerfs moteurs de la vessie, elle devrait influencer au mê-

me titre les contractions de la vessie normale et celles de la vessie en état de rétention. Or elle nous a toujours paru sans action sur la vessie normale.

Il faut donc admettre que la pilocarpine détermine la miction en provoquant le relâchement du sphincter urétral. L'étude de la pathogénie des rétentions d'urine d'origine nerveuse, nous montre que très souvent l'élément spasmodique y joue un grand rôle. Cette contraction exagérée du sphincter strié de l'urètre est un réflexe dont nous trouvons le point de départ au niveau des organes génito-urinaires, soit aussi en des points plus éloignés de la sphère génitale. Dans d'autres cas, le spasme n'est que la réponse motrice d'une excitation des voies afférentes ou des centres supérieurs qui régissent la contraction du sphincter. Aussi bien, d'après Lemoine, « il peut dépendre de la déficience des actions inhibitrices de ces mêmes centres, sur les centres spinaux de ce réflexe ».

Si la nécessité d'un relâchement du sphincter urétral, nous paraît conditionner les bons résultats de la pilocarpine dans les rétentions, il reste très difficile de préciser par quel mécanisme il se produit. Nous avons vu en effet que les filets du sphincter strié de l'urètre provenaient des 3^e et 4^e nerfs sacrés et du système sympathique. Si le spasme de ce sphincter résulte, comme on peut le supposer avec Guyon, de l'hypertonie des filets qui l'innervent, il faut admettre que, pour faire céder ce spasme, la pilocarpine doit inhiber le tonus des filets sphincté-

riens. Ce que nous connaissons des propriétés pharmacodynamiques de la pilocarpine, ne nous permet pas de croire à une action directe de cet alcaloïde sur les nerfs du sphincter urétral.

Par contre, nous savons que dans tous les points du territoire nerveux organique, où un organe comme la vessie, reçoit une double innervation, c'est-à-dire deux éléments nerveux opposés, il existe entre les deux systèmes un tonus antagoniste.

Nous pouvons donc penser que la pilocarpine, qui détermine une hyperactivité du parasympathique est susceptible de déclencher une action antagoniste qui inhibe le système sympathique. Dans les rétentions d'urine d'origine nerveuse, cette inhibition du système sympathique entraîne le relâchement du spasme sphinctérien, et provoque ainsi la miction.

Observations

OBSERVATION I

(Rivet, Rouquès et Jany. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 27 février 1925, *Résumée*)

Mme D..., 31 ans. Maison municipale de santé, Service Féréol, mars 1924.

La malade entre à l'hôpital le 22 mars 1924, pour une *encéphalite léthargique* ayant débuté le 7 mars par des phénomènes généraux vagues avec inappétence et nausées. Le 11 se produisent des troubles gastro-intestinaux avec vomissements bilieux ; le 13, apparaissent des troubles oculaires avec diplopie, strabisme, et un état légèrement fébrile ; le 18, surviennent des accès de somnolence diurne et quelques secousses myocloniques de la face.

A l'entrée dans le service le 22 mars, on note un ptosis bilatéral surtout accentué du côté gauche, et une légère asymétrie faciale avec minime déviation à gauche de la commissure labiale. Le strabisme n'existe plus, mais les périodes d'hypersomnie persistent.

Dès les premiers jours, le taux des urines oscille entre 2 litres et 2 litres et demi. Mais bientôt la malade se plaint de difficultés de la miction, et dès le 25 mars elle présente une rétention incomplète avec un assez volumi-

neux globe vésical ; un cathétérisme permet d'évacuer 1 litre d'urine un peu trouble.

Le 26 mars, au matin, rétention complète sans phénomènes douloureux, avec volumineux globe vésical ; on pratique une injection sous-cutanée d'un demi-centigramme de chlorhydrate de pilocarpine. Un quart d'heure après, la malade transpire modérément et présente une rougeur intense de la face et du cou ; le pouls reste régulier. Peu de temps après, par miction impérieuse, 1 litre et demi d'urine est évacué.

Aucune nouvelle miction spontanée ne s'étant produite dans la journée, on fait le soir une nouvelle injection de 0 gr. 005 de pilocarpine, bientôt suivie de l'émission de 1 litre d'urine.

Le lendemain, 27 mars, à 11 heures du matin, la malade n'ayant pas eu de miction volontaire depuis la veille, et présentant un volumineux globe vésical, on pratique une nouvelle injection, cette fois de 1 centigramme de pilocarpine ; un quart d'heure après, survient une sudation très marquée et un besoin impérieux d'uriner et d'aller à la selle, alors qu'il existait depuis quelques jours une constipation opiniâtre. D'un seul coup, évacuation de plus de 1 litre et demi d'urine.

A dater de ce jour, la malade urinera spontanément sans aucun trouble dysurique, ayant reçu au total 2 centigrammes de pilocarpine.

OBSERVATION II

M. D... Louis, 71 ans, décembre 1924.

Il s'agit d'un homme ayant présenté avant son arrivée à l'hôpital, des troubles douloureux gastriques et entériques semblant pouvoir être attribués à des crises viscérales du *tabes*.

Le malade entre dans le service pour une rétention aiguë d'urine, ayant succédé à des douleurs abdominales paroxystiques. On trouve un globe vésical très douloureux. Les réflexes tendineux sont abolis. Il n'y a pas d'Argyll-Robertson. Le toucher rectal est négatif.

On fait une injection sous-cutanée de 1 centigramme de pilocarpine. On emploie une solution fraîche au 1/100°. Dans les minutes qui suivent l'injection, le malade évacue un demi-litre d'urine.

Le surlendemain, la rétention se reproduit. On renouvelle l'injection de pilocarpine qui est suivie comme la première d'une abondante émission d'urine dix minutes après l'injection.

La rétention ne se reproduit plus. Le malade selon son expression est « émerveillé » du résultat.

OBSERVATION III

M. D..., Service Féréol.

Le malade, *tabétique* ancien, entre dans le service pour une crise gastrique déclanchée à l'occasion d'un traitement arsenical intensif. On note peu de vomissements, mais la prédominance d'une angoisse épigastrique extrême avec retentissement sur le psychisme : irritabilité, pleurs.

Le jour même de son entrée, le malade présente une rétention d'urine aiguë. Il déclare n'avoir pas uriné depuis 24 heures, et on perçoit à la palpation un globe vésical tendu et douloureux.

On fait une injection sous-cutanée de un centimètre cube d'une solution de pilocarpine au 1/100° fraîchement préparée. Cinq à six minutes après, on remarque une sudation exagérée, et le malade accuse un besoin in-

périeux d'uriner. Il évacue bientôt spontanément 1 litre et demi d'urine.

Dans les jours qui suivent, la rétention ne se reproduit plus, mais le chlorhydrate de pilocarpine est quotidiennement administré au malade en vue de combattre les crises gastriques. Il améliore d'ailleurs notablement l'angoisse si pénible.

OBSERVATION IV

(Maison Municipale de Santé, Service Monod, n° 2,
février 1924)

M. R...

Il s'agit d'un *mal de Pott* dont le début remonte à deux ans.

Le malade présente une gibbosité douloureuse au niveau de la 7^e cervicale et de la 1^{re} dorsale. L'examen clinique permet de diagnostiquer une paraplégie typique en flexion avec contracture, et prédominante du côté droit. Les réflexes sont très exagérés. Clonus des pieds et réflexes de défense remontant jusqu'au niveau du mamelon. La sensibilité est très diminuée.

A l'entrée du malade dans le service, on note des troubles sphinctériens, datant de plusieurs mois et se caractérisant par une constipation opiniâtre, et une rétention chronique d'urine nécessitant un cathétérisme bi-quotidien. Cependant le malade urine parfois spontanément, mais en très faible quantité.

Le 3 mars, le malade étant en rétention nette avec globe vésical hypogastrique, on injecte 1 centigramme de chlorhydrate de pilocarpine. Quelques minutes après, survient une sudation intense, mais non accompagnée de miction. On sonde alors le malade deux heures après.

Mais le lendemain et le surlendemain (4 et 5 mars) comme s'il y avait action retardée, le malade urine spontanément par petites quantités, et vide incomplètement sa vessie.

Le 6 mars nouvelle rétention complète. On renouvelle aux mêmes doses l'injection de pilocarpine, mais sans aucun résultat.

On ne tente plus, dans les jours suivants, sur la demande du malade assez indocile, l'action de la pilocarpine.

OBSERVATION V

M. L... Carlos, 53 ans, décembre 1924.

Le 22 décembre 1924, le malade fait un ictus apoplectiforme, tombe dans le coma et reprend connaissance le 23. Le 25, il entre dans le service, présentant une *hémiplegie* alterné avec aphasie, et une rétention d'urine ayant déjà nécessité deux cathétérismes avant l'entrée. On perçoit un globe vésical distendu, débordant le pubis d'un travers de main.

Le 25, à 11 heures du matin, le malade reçoit une injection sous-cutanée à 1 centimètre cube d'une solution de pilocarpine à 1/100°. A 11 heures 20, en même temps qu'une sudation modérée, survient l'émission spontanée de plus d'un litre d'urine.

Le 26 et le 27 pas de nouvelle rétention. Le 28, le malade meurt en hyperthermie.

OBSERVATION VI

(Salle Monod, juillet 1924)

Mme E...

L'affection pour laquelle la malade entre dans le servi-

ce, a débuté brusquement par des douleurs lombaires vives. A l'examen, on note une paraplégie flasque, incomplète, de la dyspnée et de l'incontinence rectale. Le Wassermann est négatif. On porte le diagnostic de *myélite transverse*.

Une rétention d'urine s'installe peu à peu, jusqu'à aboutir à la miction par regorgement. Le globe vésical distendu est nettement perceptible au-dessus du pubis.

On injecte 1 centigramme d'une solution de chlorhydrate de pilocarpine ancienne et préparée depuis 2 mois. 10 minutes environ après l'injection, une légère sudation apparaît, mais la rétention n'est nullement influencée. On sonde alors la malade.

Le lendemain, la rétention complète persiste. On renouvelle l'injection de pilocarpine, mais on emploie pour cette deuxième tentative une solution fraîchement préparée. Deux minutes après la piqure, une sudation et une salivation intenses s'installent ; en même temps, un jet d'urine abondant est émis, et la malade rejette environ 1 litre et demi d'urine.

Dès ce moment, la rétention ne se reproduit plus, mais fait place assez rapidement à une incontinence d'urine.

OBSERVATION VII

(Service du Dr Courtois-Suffit, janvier 1925)

M. W... Pierre, 58 ans.

Le malade entre dans le service le 3 janvier ; le tableau clinique rappelle celui d'une infection typhique. On pratique hémocultures et séro-diagnostics répétés qui restent toujours négatifs. Par contre, les antécédents personnels et héréditaires du malade permettent de soupçonner la tuberculose, qu'une radiographie confirme

nettement. On s'arrête au diagnostic de *granulie à forme typhoïde*.

Le 5 janvier, sans cause locale — l'urèthre et la prostate sont normaux, — le malade présente une rétention d'urine nécessitant un cathétérisme bi-quotidien.

Le 15 janvier, c'est-à-dire dix jours après le début de la rétention, on fait une injection sous-cutanée de 1 centigramme de chlorhydrate de pilocarpine. Celle-ci est suivie, après 8 à 10 minutes, d'une émission spontanée d'un demi-litre d'urine environ. On vide ensuite complètement la vessie par sondage.

Le lendemain 16, nouvelle rétention et nouvelle injection de 1 centigramme de pilocarpine, avec un résultat identique.

Enfin le 17 janvier, après une 3^e et dernière piqûre de pilocarpine, la miction spontanée est rétablie, et persistera jusqu'à la mort du malade survenue le 3 février.

OBSERVATION VIII

(Service Féréol)

M. B...

Il y a un an, ce malade avait eu une rétention aiguë d'urine, ayant nécessité plusieurs cathétérismes.

A la suite d'un repas copieux, il présente une nouvelle rétention aiguë. Deux essais infructueux de cathétérisme sont tentés en ville. Le malade entre alors à l'hôpital le même jour et la rétention cède à une sonde 22.

Le lendemain, la miction spontanée ne survenant pas, on fait une injection sous-cutanée de 0 gr. 01 de chlorhydrate de pilocarpine qui provoque la sudation habituelle et l'évacuation en plusieurs fois d'une quantité d'urine minime, représentant au total 500 grammes en-

viron. On complète alors à la sonde bécuille l'évacuation de la vessie, par un cathétérisme difficile qui entraîne un léger suintement sanguin par le canal. Le malade présente un spasme très douloureux de la région du col vésical. Au toucher rectal, on ne perçoit pas d'augmentation notable du volume de la prostate.

On tente encore une fois un nouvel et dernier essai infructueux de la pilocarpine.

OBSERVATION IX

*Maison Municipale de Santé, Service de M. Chifoliau,
(avril 1924)*

M. X..., 45 ans.

A la suite de l'excision de paquets hémorroïdaires, pratiquée sous *rachianesthésie* en avril 1924, le malade présente dès le lendemain de l'intervention, une rétention aiguë d'urine avec besoin impérieux, tension douloureuse de l'hypogastre et globe vésical remontant très haut.

On fait une injection sous-cutanée de 1 centigramme d'une solution ancienne de chlorhydrate de pilocarpine. Elle est suivie au bout de quelques minutes d'une sudation modérée, mais aucune miction ne survient. On soule le malade presque de suite et sans attendre suffisamment.

La rétention ne s'est plus reproduite.

OBSERVATION X

(Maison Municipale de Santé, Service de M. Chifoliau)

M. D...

Le malade après *rachianesthésie* et ablation d'hémor-

roïdes, présente le lendemain une rétention d'urine post-opératoire. On tente d'abord un cathétérisme, mais par suite d'un spasme et d'un petit rétrécissement de l'urètre; on ne peut passer une sonde de Nélaton.

A la suite de ces essais infructueux de cathétérisme, on injecte au malade 1 centigramme d'une solution fraîche de pilocarpine. La rétention cesse presque immédiatement, et 2 à 3 minutes après la piqûre survient une émission spontanée d'un litre d'urine.

Pas de nouvelle rétention consécutive.

Conclusions

I) L'injection sous-cutanée de chlorhydrate de pilocarpine est indiquée dans les rétentions d'urine par maladies nerveuses, et dans les rétentions d'origine réflexe, sans obstacles mécaniques et sans lésions vésicales.

II) La dose moyenne utile et suffisante est de un centigramme par injection et par jour. La solution employée paraît d'autant plus active, qu'elle est plus récemment préparée.

III) Cette méthode si simple, donne dans la majorité des cas des résultats presque immédiats et souvent durables, habituellement après une seule injection. Elle permet d'éviter le sondage et l'infection vésicale si fréquente à la suite de cathétérismes pratiqués souvent d'urgence avec une asepsie imparfaite, et mériterait, nous semble-t-il, d'être plus largement appliquée.

IV) L'action de la pilocarpine sur les rétentions, paraît résulter d'un relâchement du sphincter urétral.

Vu, le Doyen.

ROGER.

Vu, le Président,

A. SICARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

- BAILLON. — Sur les Jaborandis. — *Journal de pharmacie et de chimie*, t. XXI.
- BLANC (J.). — Thèse de Montpellier, 1908.
- CAIN (A.) et OURY (P.). — Le rôle de la pilocarpine dans les rétentions d'urine. — *Presse Médicale*, 1923.
- COURTADE et GUYON. — Innervation des muscles de la vessie. — *Société de Biologie*, 1896.
- DENIAU. — Thèse de Paris, 1882.
- DELAVA. — Etude expérimentale du réflexe oculo-cardiaque. — *Société de Biologie*, 1914.
- DUVAL (P.). — Thèse de pharmacie, Paris, 1905.
- GLEYS (E.). — Traité élémentaire de Physiologie, 1919.
- GUILLAUME (A.). — Le sympathique et les systèmes associés, 1921.
- GRIMPRET (M.). — Thèse de Paris, 1899.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Pathologie du sympathique, 1924.
— Traité des maladies des nerfs périphériques et du sympathique.
- LAUBRY (C.), OURY (P.) et TECON. — *Archives des maladies du cœur*, novembre 1924.
- LANGDON-BROWN. — The sympathetic nervous System in disease, 1920.
- LEGUEU et PAPIN. — Précis d'urologie, 1921.
- LEJOUR (H.). — Thèse de Paris, 1884.

- LEMOINE (G.). — Physiologie normale et pathologique de la miction, 1922.
- LÉVY SOLAL et A. TZANCK. — La pilocarpine dans l'éclampsie. — *Presse Médicale*, 1923.
- PETZETAKIS. — Abolition du réflexe oculo-cardiaque par l'atropine ; exagération du réflexe oculo-cardiaque par la pilocarpine. — *Société de Biologie*, 1914.
- POUCHET (G.). — Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale, 1904.
- RICHEL (C.). — Traité de physiologie médico-chirurgicale, 1921.
- RIVET (L.), ROQUES et CH. JANY. — Syndrome adiposogénital lié à une encéphalite léthargique. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, février 1925.
- ROBIN (A.). — L'action de la pilocarpine dans l'asthme. — *Journal de thérapeutique*, 1875.